



УДК 547.854'4.057

ПОЛИМЕТИЛЕНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НУКЛЕИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ С ω -ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ГРУППАМИ II. ПРОИЗВОДНЫЕ АДЕНИНА И ГИПОКСАНТИНА

© 2001 г. А. А. Макинский, А. М. Крицын*, Е. А. Ульянова*,
О. Д. Захарова*, Д. В. Бугреев*, Г. А. Невинский*

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,
119991, Москва, ул. Вавилова, 32;

*Новосибирский институт биоорганической химии СО РАН, Новосибирск

Поступила в редакцию 24.10.2000 г. Принята к печати 16.01.2001 г.

Синтезированы N^9 -полиметиленовые производные аденина и гипоксантина, несущие в ω -положении алкильного заместителя гидрофобной цепи различные функциональные группы, изучены физико-химические свойства этих производных и их действие на обратную транскриптазу ВИЧ и ДНК-топоизомеразу I человека.

Ключевые слова: нуклеозиды, полиметиленовые аналоги, алкилирование; обратная транскриптаза вируса иммунодефицита человека; топоизомераза I человека.

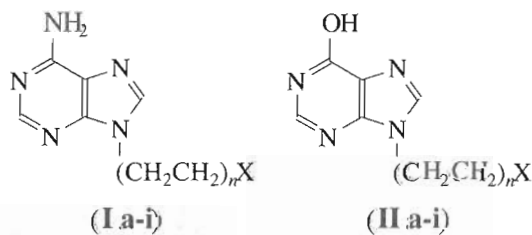
ВВЕДЕНИЕ

В предыдущем сообщении [1] мы описали получение, некоторые физико-химические свойства и действие на обратную транскриптазу ВИЧ и ДНК-топоизомеразу I человека полиметиленовых производных урацила, тимина и цитозина, заместитель в которых по M^1 -положению нуклеинового основания представляет собой гидрофобную цепь из 5, 7 и 9 углеродных атомов, несущую в ω -положении различные функциональные группы. Впервые обнаружено, что некоторые из этих производных тимина и урацила способны эффективно взаимодействовать с участком обратной транскриптазы ВИЧ, ответственным за узнавание антикодона тРНК^{Lys} (UUC), и активировать фермент, ускоряя реакцию полимеризации. В связи с этим было целесообразно получить подобные производные аденина и гипоксантина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Производные аденина и гипоксантина с полиметиленовой гидрофобной цепью по N^9 -положению получали алкилированием нуклеинового основания алкиловыми эфирами δ -хлорвалериановой, ω -хлорэнантовой и ω -хлорпеларгоновой кислот [2]. В качестве дегидрогалогенирующих реагентов, как правило, используют карбонат калия или цезия. В последние годы для этих целей широко применяется 1,8-дизабицикло[5.4.0]ун-

дец-7-ен (DBU) [3, 4]. В предыдущем сообщении [1] мы показали, что DBU в качестве дегидрогалогенирующего реагента имеет преимущества перед другими азотсодержащими органическими основаниями: 1,5-дизабицикло[4.3.0]нон-5-еном (DBN) и 1,5,7-тризабицикло[4.4.0]дец-5-еном (TBD), а также перед карбонатом калия. Реакционную смесь (аденин или гипоксантин, этиловый эфир ω -хлоркарбоновой кислоты и DBU в DMF) выдерживали 15–20 ч при 80–100°C (метод А). N^9 -Этоксикарбонилалкильные производные аденина (I a, d, g) и гипоксантина (II a, d, g) из реакционной массы выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (табл. 1 и 2). Использование в качестве дегидрогалогенирующего реагента карбоната калия затрудняет выделение продуктов реакции.



a, b, c: $n = 2$; d, e, f: $n = 3$; g, h, i: $n = 4$
a, d, g: X = COOEt; b, e, h: X = COOH;
c, f, i: X = CH₂OH

Соответствующие карбоновые кислоты (I b, e, h) и (II b, e, h) получали из этоксикарбонильных производных кипячением в 3 М соляной кислоте (метод В).

Сообщение I см. [1].

*Автор для переписки (e-mail: amk@genome.eimb.relarn.ru; факс: (095) 135-14-05).

Таблица 1. Метод получения, выходы, температуры плавления и данные УФ-спектров N^9 -производных аденина (Ia–i)

Соединение	Метод получения*	Выход, %	Т. пл., °С	УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ε)		
				pH 1	pH 7	pH 14
(Ia)	A	31	125–126	261(14600)	262(14700)	262(15000)
(Ib)	B	93	>300	260(9500)	262(9800)	262(10000)
(Ic)	C	60	185–187	261(13800)	262(13200)	262(12900)
	D	36				
(Id)	A	67	90–91	261(13000)	262(13500)	262(13500)
(Ie)	B	92	198–199	260(11400)	260(12000)	262(13500)
(If)	C	76	183–185	261(15500)	262(14300)	262(13700)
	D	51				
(Ig)	A	63	94–95	261(13000)	262(12500)	262(13000)
(Ih)	B	90	214–216	260(10900)	262(11100)	262(10500)
(Ii)	C	70	160–163	261(13000)	262(13100)	263(12500)
	D	58				

* См. “Эксперимент. часть”.

Таблица 2. Метод получения, выходы, температуры плавления и данные УФ-спектров N^9 -производных гипоксантина (IIa–i)

Соединение	Метод получения*	Выход, %	Т. пл., °С	УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ε)		
				pH 1	pH 7	pH 14
(IIa)	A	42	120–122	249(10400)	250(10900)	254(11200)
(IIb)	B	92	204–206	250(10200)	251(10800)	255(10200)
(IIc)	D	15	220–221	249(10000)	250(10100)	253(11400)
(IId)	A	64	159–160	250(11600)	251(12200)	253(12400)
(IIe)	B	97	104–106	251(9600)	252(10000)	254(10500)
(IIf)	E	40	170–172	250(9700)	251(9400)	255(9800)
(IIg)	A	43	98–99	251(10500)	252(10400)	255(10500)
(IIh)	B	87	139–141	250(9900)	251(9900)	254(10300)
(Iii)	C	65	155–156	250(10000)	251(9800)	255(10100)
	D	12				
	E	57				

* См. “Эксперимент. часть”.

Восстановление сложноэфирной группы до гидроксиметильной осуществляли с помощью алюмогидрида лития в тетрагидрофуране (метод C). Гидроксильные производные получали также алкилированием аденина и гипоксантина либо соответствующими α,ω -полиметиленхлоргидринами (метод D), либо их ацетатами (метод E). Производные (Ic, f, i) и (IIc, f, i), полученные различными методами (C, D или E), имели одинаковые характеристики.

Структура синтезированных соединений подтверждена данными УФ-, ^1H -ЯМР- и масс-спектров (см. табл. 1, 2 и “Эксперимент. часть”).

Синтезированные соединения были изучены в реакциях, катализируемых обратной транскриптазой ВИЧ человека и ДНК-топоизомеразой I человека – ферментами, которые являются основными мишенями большинства известных антивирусных [5] и антираковых [6–8] препаратов соответственно. Данные для этих ферментов приведены в табл. 3.

Большинство соединений, кроме (Ih) и (IIh), практически не ингибируют или очень слабо замедляют реакцию полимеризации даже при достаточно высокой концентрации (1 мМ). Некоторые соединения не только не ингибируют обрат-

Таблица 3. Относительная активность обратной транскриптазы ВИЧ (ОТ) и ДНК-топоизомеразы I человека (ТОПО) (за 100% принята активность фермента в отсутствие соединений (I)–(II); концентрация соединений 10^{-3} М)

Соединение	Относительная активность, %		Соединение	Относительная активность, %	
	ОТ	ТОПО		ОТ	ТОПО
(Ia)	94	100	(IIa)	97	93
(Ib)	89	79	(IIb)	92	92
(Ic)	79	97	(IIc)	100	83
(Id)	102	97	(IId)	97	32
(Ie)	89	74	(IIe)	121	30
(If)	95	42	(IIg)	100	63
(Ig)	130	57	(IIh)	45	71
(Ih)	56	56	(Iii)	124	74
(Ii)	121	60			

ную транскриптазу при данной концентрации, но и заметно ускоряют процесс полимеризации. Особенно заметная активация фермента (21–30%) наблюдается в случае соединений (I g), (I i), (II f) и (II i). Все эти соединения содержат 8 метиленовых групп в алкильной цепи и незаряженные этоксикарбонильную или гидроксильную функциональные группы. Наиболее сильные ингибиторы фермента – соединения (I h) и (II h) также содержат 8 метиленовых групп, но в их состав входит отрицательно заряженная карбоксильная группа. По-видимому, спейсер именно такой длины между основанием и функциональной группой обеспечивает взаимодействие рассматриваемых аналогов оснований с некоторыми функциональными сайтами этого фермента.

Природным праймером обратной транскриптазы ВИЧ является тРНК^{Lys}. В модельных реакциях полимеризации матрично-затравочным комплексом, как правило, служит комплекс poly(A) · oligo(dT). Нами ранее было показано [9, 10], что праймер взаимодействует с регуляторной р51-субъединицей функционального р51/р66-димера фермента, что вызывает его конформационные изменения и, как следствие, активирует реакцию полимеризации. Позже было найдено, что в молекуле праймера имеется два участка, ответственных за активацию обратной транскриптазы ВИЧ. Удаление из молекулы тРНК^{Lys} 3'-концевой ССА-последовательности заметно уменьшает активирующую способность праймера. С другой стороны, 7–10-членные фрагменты антикодоновой петли тРНК активируют фермент [11, 12]. Известно, что нуклеозиды, их монофосфаты или короткие олигонуклеотиды не способны активировать обратную транскриптазу ВИЧ. Исключение составляют найденные нами N¹-ациклические производные урацила и тимина с гидрофобными полиметиленовыми цепочками, несущими в ω-положении цепи различные функциональные груп-

пы [1]. В данной работе в дополнение к ним найдены аналоги аденина и гипоксантина, способные эффективно взаимодействовать с участком обратной транскриптазы, предназначенным для узнавания антикодона тРНК^{Lys} (UUC), и активировать фермент. При этом уровень активации в случае некоторых производных пиримидинового ряда (30–50%) [1] сопоставим для указанных выше аналогов аденина и гипоксантина (20–30%). Отметим, что активация обратной транскриптазы соединением (I g) (30%) примерно в 10 и 3 раза ниже, чем тРНК^{Lys} и ее олигонуклеотидными аналогами соответственно.

Известно, что ингибиторы ДНК-топоизомеразы I широко используются как антираковые средства [6–8]. Ингибиторные свойства синтезированных соединений мы изучали с помощью методик, описанных ранее [13–15]. Большая часть соединений ингибировала фермент, но даже при высокой концентрации соединений (1 мМ) ингибирующий эффект был неполным. Наибольшим ингибирующим эффектом (68–70%) обладали два производных гипоксантина (II d) и (II f) и одно из производных аденина (I f, 58%), которые содержат 6 метиленовых групп и незаряженные функциональные группы. Близкое ингибирующее действие (40–44%) проявляли три производных аденина (I g), (I h) и (I i), содержащие 8 метиленовых звеньев и любую из трех ω-функциональных групп. Производные гипоксантина (II g), (II h) и (II i) с аналогичной структурой ω-функциональных групп демонстрировали несколько меньший, но в то же время сопоставимый ингибиторный эффект (26–37%). Аналоги, содержащие 4 метиленовые группы, практически не ингибировали оба фермента, даже при концентрации 1 мМ. Таким образом, в ряду исследованных производных пуринов наблюдается определенная зависимость их ингибиторных свойств от длины полиметилен-

новой цепи, природы ω -функциональных групп и структуры основания.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Очистку и обезвоживание растворителей проводили по стандартным методикам. УФ-спектр регистрировали на спектрофотометре Specord UV VIS (Германия). Масс-спектры получали на приборе MS 902, AEI, Manchester (США). Спектры ^1H -ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AMX 400 (Германия) при 300 К. Указаны химические сдвиги в миллионных долях и КССВ в герцах. ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60 F_{254} (Merck, Германия), используя системы: 1 – хлороформ–этанол (19 : 1); 2 – хлороформ–этанол (18 : 2); 3 – хлороформ–этанол (17 : 3); 4 – хлороформ–этанол (14 : 6). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L 40/100 (Chemapol, ЧССР). Радиоактивность определяли на фильтрах из бумаги FN-16 фирмы Filtrac (Германия) счетчиком радиоактивности MINI-Beta фирмы LKB-Val-las (Швеция).

В работе использовали аденин, гипоксантин, Трис, додецилсульфат натрия и глицерин (Sigma, США), EDTA (Serva, Германия), агарозу (Lachema, Чехия). Электрофорез проводили в 0.8% агарозном геле в Трис-ацетатном буфере (рН 7.5). Окрашивание геля осуществляли раствором этидийбромидом (0.5 мкг/мл).

Активность обратной транскриптазы ВИЧ и ДНК-топоизомеразы I человека определяли по методикам, описанным в работе [1].

Алкилирование аденина и гипоксантина этиловыми эфирами ω -хлоркарбоновых кислот с DBU (метод А). К суспензии 20 ммоль аденина или гипоксантина в 30 мл абс. DMF прибавляли 30 ммоль этилового эфира ω -хлоркарбоновой кислоты и 30 ммоль DBU. Реакционную массу выдерживали 15–20 ч при 80–100°C. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После упаривания реакционной массы в вакууме остаток растворяли в 25–30 мл хлороформа, полученный раствор промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия, упаривали и хроматографировали на колонке (200 г силикагеля, элюент – градиент этанола в хлороформе 0–10%).

Кислотный гидролиз этоксикарбонильных производных (метод В). К 20 мл 3 М соляной кислоты прибавляли 3 ммоль этоксикарбонильного производного и кипятили 3–4 ч с обратным холодильником. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную массу упаривали, переупаривали несколько раз с водой. Продукты перекристаллизовывали из водно-спиртовых смесей с содержанием этанола от 5 до 50%.

Восстановление этоксикарбонильных производных алюмогидридом лития в тетрагидрофуране

(метод С). К суспензии 500 мг алюмогидрида лития в 50 мл абс. тетрагидрофурана при перемешивании прибавляли раствор 5 ммоль этоксикарбонильного производного в 15 мл абс. тетрагидрофурана. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После охлаждения реакционной массы прибавляли 60 мл этилацетата, затем 15 мл воды, кипятили 30 мин, охлаждали и упаривали. Продукт реакции экстрагировали горячим этилацетатом. После упаривания остаток хроматографировали на колонке (70 г силикагеля, элюент – градиент этанола в хлороформе 0–20%).

Алкилирование аденина и гипоксантина α,ω -хлоргидринами (метод D). К суспензии 20 ммоль нуклеинового основания в 30 мл абс. DMF прибавляли 30 ммоль α,ω -хлоргидрина и 30 ммоль порошкообразного карбоната калия или DBU. Далее обработку и выделение осуществляли как в методе А.

Алкилирование гипоксантина ацетатами α,ω -хлоргидринов (метод Е). К суспензии 20 ммоль гипоксантина в 30 мл абс. DMF прибавляли 30 ммоль DBU, затем 30 ммоль ацетата α,ω -хлоргидрина, и реакционную массу нагревали 15–20 ч при 80–100°C. Далее обработку и выделение осуществляли как в методе А. Снятие ацетильной группы проводили обработкой 5 М аммиаком в метаноле до ее полного удаления.

N^9 -(δ -Этоксикарбонил-*n*-бутил)аденин (I а) R_f 0.29 (1). ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.23 т (3H, $J_{1',2'}$ 7.10, H2"), 1.68 м (2H, H3'), 1.95 м (2H, H2'), 2.36 т (2H, $J_{3',4'}$ 7.1, H4'), 4.12 к (2H, H1"), 4.23 т (2H, $J_{1',2'}$ 7.1, H1'), 6.45 с (2H, NH₂), 7.82 с (1H, H2), 8.36 с (1H, H8). Масс-спектр: m/z 264 [M^+], рассчитано 263 ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$).

N^9 -(ω -Этоксикарбонил-*n*-гексил)аденин (I d) R_f 0.33 (1). ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.25 т (3H, $J_{1',2'}$ 7.10, H2"), 1.37 м (4H, H3'–H4'), 1.62 м (2H, H5'), 1.90 м (2H, H2'), 2.27 т (2H, $J_{5',6'}$ 7.10, H6'), 4.12 к (2H, H1"), 4.20 т (2H, $J_{1',2'}$ 7.3, H1'), 6.50 с (2H, NH₂), 7.82 с (1H, H2), 8.37 с (1H, H8). Масс-спектр: m/z 292 [M^+], рассчитано 291 ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$).

N^9 -(ω -Этоксикарбонил-*n*-октил)аденин (I g) R_f 0.37 (1). ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.22 т (3H, $J_{1',2'}$ 7.10, H2"), 1.37 м (8H, H3'–H6'), 1.65 м (2H, H7'), 1.95 м (2H, H2'), 2.30 т (2H, $J_{7,8}$ 7.10, H8'), 4.10 к (2H, H1"), 4.20 т (2H, $J_{1',2'}$ 7.10, H1'), 6.50 с (2H, NH₂), 7.82 с (1H, H2), 8.35 с (1H, H8). Масс-спектр: m/z 320 [M^+], рассчитано 319 ($\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$).

N^9 -(δ -Этоксикарбонил-*n*-бутил)гипоксантин (II а) R_f 0.22 (1). ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.25 т (3H, $J_{1',2'}$ 7.30, H2"), 1.67 м (2H, H3'), 1.97 м (2H, H2'), 2.38 т (2H, $J_{3',4'}$ 7.10, H4'), 4.13 к (2H, H1"), 4.23 т (2H, $J_{1',2'}$ 7.10, H1'), 7.87 с (1H, H2), 8.28 с (1H, H8), 13.20 с

(1H, OH). Масс-спектр: m/z 265 [M^+], рассчитано 264 ($C_{12}H_{16}N_4O_3$).

N^9 -(ω -Этоксикарбонил-*n*-гексил)гипоксантин (II d) R_f 0.27 (1). 1H -ЯМР ($CDCl_3$): 1.25 т (3H, $J_{1,2}$ 7.10, H2"), 1.37 м (4H, H3'-H4'), 1.63 м (2H, H5'), 1.92 м (2H, H2'), 2.28 т (2H, $J_{5,6}$ 7.30, H6'), 4.12 к (2H, H1"), 4.20 т (2H, $J_{1,2}$ 7.10, H1'), 7.83 с (1H, H2), 8.27 с (1H, H8), 13.20 с (1H, OH). Масс-спектр: m/z 293 [M^+], рассчитано 292 ($C_{14}H_{20}N_4O_3$).

N^9 -(ω -Этоксикарбонил-*n*-октил)гипоксантин (II g) R_f 0.29 (1). 1H -ЯМР ($CDCl_3$): 1.22 т (3H, $J_{1,2}$ 7.30, H2"), 1.35 м (8H, H3'-H6'), 1.62 м (2H, H7'), 1.95 м (2H, H2'), 2.25 т (2H, $J_{7,8}$ 7.10, H8'), 4.10 к (2H, H1"), 4.22 т (2H, $J_{1,2}$ 7.10, H1'), 7.83 с (1H, H2), 8.20 с (1H, H8), 13.15 с (1H, OH). Масс-спектр: m/z 321 [M^+], рассчитано 320 ($C_{16}H_{24}N_4O_3$).

N^9 -(δ -Гидроксикарбонил-*n*-бутил)аденин (I b) R_f 0.31 (3). 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$): 1.50 м (2H, H3'), 1.85 м (2H, H2'), 2.20 т (2H, $J_{3,4}$ 7.30, H4'), 4.20 т (2H, $J_{1,2}$ 7.30, H1'), 6.85 с (2H, NH₂), 8.05 с (1H, H2 или H8), 8.15 с (1H, H2 или H8). Масс-спектр: m/z 236 [M^+], рассчитано 235 ($C_{10}H_{13}N_5O_2$).

N^9 -(ω -Гидроксикарбонил-*n*-гексил)аденин (I e) R_f 0.39 (3). 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$): 1.30 м (4H, H3'-H4'), 1.52 м (2H, H5'), 1.90 м (2H, H2'), 2.15 т (2H, $J_{5,6}$ 7.30, H6'), 4.20 т (2H, $J_{1,2}$ 7.30, H1'), 6.85 с (2H, NH₂), 8.08 с (1H, H2 или H8), 8.15 с (1H, H2 или H8). Масс-спектр: m/z 264 [M^+], рассчитано 263 ($C_{12}H_{17}N_5O_2$).

N^9 -(ω -Гидроксикарбонил-*n*-октил)аденин (I h) R_f 0.54 (3). 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 50°C): 1.22 м (8H, H3'-H6'), 1.45 м (2H, H7'), 1.80 м (2H, H2'), 2.18 т (2H, $J_{7,8}$ 7.20, H8'), 4.12 т (2H, $J_{1,2}$ 7.20, H1'), 6.80 с (2H, NH₂), 8.08 с (1H, H8 или H2), 8.12 с (1H, H2 или H8). Масс-спектр: m/z 292 [M^+], рассчитано 291 ($C_{14}H_{21}N_5O_2$).

N^9 -(δ -Гидроксикарбонил-*n*-бутил)гипоксантин (II b) R_f 0.22 (4). 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$): 1.65 м (2H, H3'), 1.95 м (2H, H2'), 2.15 т (2H, $J_{3,4}$ 7.20, H4'), 4.15 т (2H, $J_{1,2}$ 7.20, H1'), 8.05 с (1H, H2), 8.45 с (1H, H8). Масс-спектр: m/z 237 [M^+], рассчитано 236 ($C_{10}H_{12}N_4O_3$).

N^9 -(ω -Гидроксикарбонил-*n*-гексил)гипоксантин (II e) R_f 0.56 (3). 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$): 1.25 м (4H, H3'-H4'), 1.50 м (2H, H5'), 1.88 м (2H, H2'), 2.18 т (2H, $J_{5,6}$ 7.15, H6'), 4.20 т (2H, $J_{1,2}$ 7.15, H1'), 8.05 с (1H, H2), 8.60 с (1H, H8). Масс-спектр: m/z 265 [M^+], рассчитано 264 ($C_{12}H_{16}N_4O_3$).

N^9 -(ω -Гидроксикарбонил-*n*-октил)гипоксантин (II h) R_f 0.58 (3). 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$): 1.25 м (8H, H3'-H6'), 1.45 м (2H, H7'), 1.85 м (2H, H2'), 2.15 т (2H, $J_{7,8}$ 7.15, H8'), 4.20 т (2H, $J_{1,2}$ 7.15, H1'), 8.05 с

(1H, H2), 8.60 с (1H, H8). Масс-спектр: m/z 293 [M^+], рассчитано 292 ($C_{14}H_{20}N_4O_3$).

N^9 -(ω -Гидрокси-*n*-амил)аденин (I c) R_f 0.18 (2). 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$): 1.25 м (2H, H3'), 1.45 м (2H, H4'), 1.80 м (2H, H2'), 3.40 т (2H, $J_{4,5}$ 6.55, H5'), 4.00 с (1H, OH), 4.13 т (2H, $J_{1,2}$ 7.15, H1'), 6.80 с (2H, NH₂), 8.10 с (1H, H2 или H8), 8.15 с (1H, H2 или H8). Масс-спектр: m/z 222 [M^+], рассчитано 221 ($C_{10}H_{15}N_5O$).

N^9 -(ω -Гидрокси-*n*-гептил)аденин (I f) R_f 0.38 (2). 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 50°C): 1.28 м (6H, H3'-H5'), 1.38 м (2H, H6'), 1.62 м (2H, H2'), 3.37 т (2H, $J_{6,7}$ 6.55, H7'), 4.00 с (1H, OH), 4.12 т (2H, $J_{1,2}$ 7.15, H1'), 6.77 с (2H, NH₂), 8.08 с (1H, H2 или H8), 8.15 с (1H, H2 или H8). Масс-спектр: m/z 250 [M^+], рассчитано 249 ($C_{12}H_{19}N_5O$).

N^9 -(ω -Гидрокси-*n*-нонил)аденин (I i) R_f 0.40 (2). 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$): 1.25 м (10H, H3'-H7'), 1.48 м (2H, H8'), 1.80 м (2H, H2'), 3.37 т (2H, $J_{8,9}$ 6.55, H9'), 3.98 с (1H, OH), 4.13 т (2H, $J_{1,2}$ 7.15, H1'), 6.80 с (2H, NH₂), 8.08 с (1H, H2 или H8), 8.15 с (1H, H2 или H8). Масс-спектр: m/z 278 [M^+], рассчитано 277 ($C_{14}H_{23}N_5O$).

N^9 -(ω -Гидрокси-*n*-амил)гипоксантин (II c) R_f 0.40 (3). 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 50°C): 1.22 м (2H, H3'), 1.40 м (2H, H4'), 1.75 м (2H, H2'), 3.40 т (2H, $J_{4,5}$ 6.55, H5'), 4.00 с (1H, OH), 4.20 т (2H, $J_{1,2}$ 7.15, H1'), 7.85 с (1H, H2), 8.05 с (1H, H8), 12.00 с (1H, NH). Масс-спектр: m/z 223 [M^+], рассчитано 222 ($C_{10}H_{14}N_4O_2$).

N^9 -(ω -Гидрокси-*n*-гептил)гипоксантин (II f) R_f 0.25 (2). 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 50°C): 1.26 м (6H, H3'-H5'), 1.38 м (2H, H6'), 1.78 м (2H, H2'), 3.40 т (2H, $J_{6,7}$ 6.55, H7'), 4.00 с (1H, OH), 4.17 т (2H, $J_{1,2}$ 7.15, H1'), 7.85 с (1H, H2), 8.05 с (1H, H8), 12.00 с (1H, NH). Масс-спектр: m/z 251 [M^+], рассчитано 250 ($C_{12}H_{18}N_4O_2$).

N^9 -(ω -Гидрокси-*n*-нонил)гипоксантин (II i) R_f 0.32 (2). 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$, 50°C): 1.20 м (10H, H3'-H7'), 1.40 м (2H, H8'), 1.80 м (2H, H2'), 3.4 т (2H, $J_{8,9}$ 6.55, H9'), 3.95 с (1H, OH), 4.20 т (2H, $J_{1,2}$ 7.15, H1'), 7.85 с (1H, H2), 8.00 с (1H, H8), 12.05 с (1H, NH). Масс-спектр: m/z 279 [M^+], рассчитано 278 ($C_{14}H_{22}N_4O_2$).

Работа выполнена при частичной поддержке грантами Российского фонда фундаментальных исследований (№ 97-04-49915), NTAS-RFBR (№ 95-IN-RU-1214) и PICS-RFBR (№ 571).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Макинский А.А., Крицын А.М., Ульянова Е.А., Захарова О.Д., Невинский Г.А. // Биоорган. химия. 2000. Т. 26. С. 735-742.

2. Несмеянов А.Н., Захаркин Л.И. // Изв. АН СССР. ОХН. 1955. Т. 224. С. 276–286.
3. Perbost M., Lucas M., Chavis C., Imbach J.-L. // Nucleosides Nucleotides. 1992. V. 11. P. 1489–1505.
4. Meszarosova K., Holy A., Masojidkova M. // Coll. Czech. Chem. Commun. 2000. V. 65. P. 1109–1125.
5. Tarrago-Litvak L., Andreola M.L., Nevinsky G.A., Sarish-Cottin L., Litvak S. // FASEB J. 1994. V. 8. P. 497–503.
6. Pommier Y. // Biochimie. 1998. V. 80. P. 255–270.
7. Potmesil M., Kohn K.W. DNA Topoisomerases in Cancer. New York: Oxford University Press, 1991.
8. Andoh T., Ishii K., Suzuki Y., Takemoto H., Okada K. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1987. V. 84. P. 5565–5569.
9. Andreola M.-L., Nevinsky G.A., Barr Ph.J., Sarish-Cottin L., Bordier B., Fournier M., Litvak S., Tarrago-Litvak L. // J. Biol. Chem. 1992. V. 267. P. 19356–19362.
10. El Dirany R., Andreola M.-L., Nevinsky G.A., Tharaud D., Barr Ph.J., Litvak S., Tarrago-Litvak L. // FEBS Lett. 1992. V. 301. P. 23–28.
11. Zakharova O.D., Tarrago-Litvak L., Fournier M., Andreola M.-L., Repkova M.N., Veniaminova A.G., Litvak S., Nevinsky G. // FEBS Lett. 1995. V. 361. P. 287–290.
12. Zakharova O.D., Tarrago-Litvak L., Fournier M., Litvak S., Nevinsky G.A. // FEBS Lett. 1995. V. 373. P. 255–258.
13. Nevinsky G.A., Bugreev D.V., Buneva V.N., Yasui Y., Nishizawa M., Andoh T. // FEBS Lett. 1995. V. 368. P. 97–100.
14. Bugreev D.V., Vasyutina E.L., Kolocheva T.I., Buneva V.N., Andoh T., Nevinsky G.A. // Biochimie. 1998. V. 80. P. 303–308.
15. Nevinsky G.A., Andreola M.-L., Yamkovoy V.I., Levina A.S., Barr Ph.J., Tarrago-Litvak L., Litvak S. // Eur. J. Biochem. 1992. V. 207. P. 351–358.

Polymethylene Derivatives of Nucleic Bases with ω -Functional Groups. II. Adenine and Hypoxanthine Derivatives

A. A. Makinsky*, A. M. Kritzyn*, E. A. Ul'yanova**,
O. D. Zakharova**, D. V. Bugreev**, and G. A. Nevinsky**

e-mail: amk@genome.eimb.relarn.ru.

*Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences,
ul. Vavilova 32, GSP-1 Moscow, 119991 Russia

**Novosibirsk Institute of Bioorganic Chemistry, Siberian Division, Russian Academy of Sciences,
prosp. Akademika Lavrent'eva 8, Novosibirsk, 630090 Russia

N^9 -Polymethylene derivatives of adenine and hypoxanthine with various functional groups in the ω -position of the alkyl substituent were synthesized. Their physico-chemical properties and effect on the HIV reverse transcriptase and DNA topoisomerase I were studied. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2001, vol. 27, no. 3; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: nucleosides, polymethylene analogues, alkylation; HIV reverse transcriptase; human DNA topoisomerase I